編號 DOH83-CM-015

定志丸對避暗學習反應之影響

謝明村

中國醫藥學院　中國藥學研究所

摘　　要

定志丸首載唐・孫思邈之備急千金方，由人參、遠志、茯苓及石菖蒲四味藥所組成。但至宋・和劑局方多加一味，以硃砂爲衣，主治因心氣不足所致之心悸、失眠、健忘等症。惜迄今仍未見其相關之研究報告，因此本研究乃採傳統的方劑組成原則，分別以君藥、不含君藥、千金方、和劑局方四種配伍方式，以現代行爲藥理學方法（自發運動量、避暗學習法、熱板法），來探討其對於中樞神經系統之影響及方劑組成與主治功能間之關聯性以及硃於定志丸方中之必要必性。最後再以藥理作用最強者，作更進一步之藥理機轉探討。

結果顯示，唐・孫思邈之備急千金方，不論在鎮靜及防治記憶障礙之作用上，均較和劑局方記載之定志丸爲佳。至於茯苓、遠志、石菖蒲在方中有協同人參（君藥）之作用，單獨併用則作用較不明顯，甚至不產生效果。再者，和劑局方中之硃砂並無增強鎮靜與改善學習記憶障礙之作用，且因獨用多用，反而會有毒性產生，故並無實質的方劑組成意義。

在改善學習記憶作用上，以千金方定志丸最爲顯著。其作用之機轉，於二週長期口服給藥之防治學習記憶障礙作用上，則可能與中樞 cholinergic system 、 dopaminergic system 之活性調節有關。

Abstracts

TING-CHIH-WAN was originally described in *Thousand-Golden-Prescriptions*. It is made up of Radix Ginseng,Poria,Radix Polygalae and Rhizoma Acori Graminei. Until *Prescriptions People's Welfare Pharmacy*, it's compositions in addition the compositions in TING-CHIH-WAN were supplemented cinnabaris.The combination of TING-CHIH-WAN is widely used in nourishing heart,calming mental state,and keeping heart-fire and Kidney-water in balance ; mainly for cases attributire to insufficiency of heart-energy and imbalance between heart-fire and kidney-water,which are manifested as dreamfulness, timidness, palpitation and insomnia.

The study of prescription is a science of explaining and studying the compatibility of ingredients in a prescription. Reasonable combination of the drugs not only can strengthen the action of the drugs and diminish their adverse effect, also can produce somewhat new therapeutic effect.So,we separated materials into four portions . Group A is consisted of Radix Geseng,Group B is consisted of Poria, Radix Polygalae and Rhizoma Acori Graminei.Group C is a formula described in *Thousand-Golden-Prescriptions*. Group D is a formula described in *Prescriptions People's Welfare Pharmacy*.The purpose of our present study is to compare and explain the compaibility of ingredients by behavioral pharmacologic methods, and to investigate the passive avoidance of TCM .

In 2-week consecutive administration of Group A、B、C、D、Group C produced a significant increase in locomotor activity. we can definite that the mechanism is related to the central nervous system.0.05、0.5g/kg Group C increase in central serotonergic activity.On the other hand,it improved the impairment of learning and memory induced by scopolamine and sulpiride on passive avoidance.

According to the above results. we believe that the stimulation and the improvement of learning and memory of Group C might be due to the increase in central cholinergic and dopaminergic activity.

前　言

隨著社會文明的演進,面臨工作環境的激烈競爭,生活節奏的異常加速,不僅使煩燥不安、焦慮失眠的患者激增,更伴隨來的是焦慮性精神官能症(anxiety neurosis)、精神病性鬱病(psychotic depression)與學習記憶之障礙(Disorders of

memory and learning)等不同的醫學難題(1)。解決之道除了正確的生活作息、支持性的心理治療法外,需再配合適當的藥物治療,以達徹底的根治。臨床上常用之鎮靜安神劑如barbiturates、phenothiazines及benzodiazepines等,雖有立竿見影的初期療效,但其帶來的嚴重副作用,如抑鬱思睡、倦怠、僵硬症(2)及耐藥性、成癮性、蓄積性和戒斷症,更甚者因戒斷後而產生器質性精神病,呈現混亂、譫妄、幻覺、妄想及健忘(3)。近年來研究報告指出，老年痴呆症(Senile dementia)或阿耳滋海默氏症 (Alzheimer's disease)其臨床上之主要症狀爲記憶力減退,特別是近期記憶,其次如判斷能力、運動機能、視力及環境適應能力均有明顯的降低(4)。又目前對於治療老年癡呆症的藥物,常用的有抗血小板製劑 pentoxifylline 及腦代謝改善劑 dihydroergotoxine 等,但其療效不明顯且長期使用會有　心、嘔吐等副作用(5)。

因此,如何尋找治療失眠症、學習記憶障礙及精神性官能症等併發症產生之藥物,已是當前研究的重要課題。目前中醫臨床上所使用的安神劑,依方用主治之基礎原則,大抵上可分爲養心安神、芳香開竅、清熱化痰、鎮心寧神等四類方劑,均可用來治療心悸不寧、煩躁不安、失眠健忘等症狀(6)。上述之鎮靜安神的各類方劑,雖在臨床上被廣泛運用且有相當的改善效果,但由於各方中之組成藥材或龐雜無章、或用量不一,導致無法確切的通過配伍變化,來符合病情之需要。因此選擇一個既有嚴格的處方組成原則,又有各藥材的明確療效,當可予以隨證增減靈活運用。

中藥方劑之組成以君、臣、佐、使爲主,各藥均有其組成意義,若能以現代科學方法加以探討研究,將有助於中藥之現代化及科學化。定志丸始載於唐・孫思邈之備急千金方,名爲定志小丸,係由人參、遠志、茯苓及石菖蒲四味藥所組成。至宋・陳昭遇之和劑局方多加一味,以硃砂爲衣,改名爲定志丸,主治一切神志不清,驚悸健忘,言語失倫,喜笑發狂等症狀。本方中以人參爲君藥,用於補益心氣；茯苓爲臣藥,用於養心安神；遠志、石菖蒲爲佐藥,用於化痰開竅、健腦醒神；硃砂爲使藥,用於清心寧神。五藥各盡其能,合而主治因心氣不足所致之心悸、失眠、健忘等症(7)。

現代藥理學研究發現,人參有興奮或抑制之雙相性調節及增強學習記憶之效果(8)；茯苓有鎮靜作用(9)；遠志有催眠及抗驚厥作用(10)；石菖蒲有興奮或抑制之雙相性調節(11)；硃砂有鎮靜作用(12)。儘管如此,有關定志丸之現代藥理學研究尚且闕如,因此本研究乃依傳統的方劑組成原則,,分別採君藥、臣佐藥、千金

方、和劑局方四種配伍方式,以現代行爲藥理學方法(中樞神經興奮劑誘發痙攣、hexobarbital 誘發睡眠、自發運動量、避暗學習法及熱板法等),來探討其對於中樞神經系統之影響及方劑組成與主治功能間之關聯性，然後再以藥理作用最強之組合方劑,進一步探討其藥理機轉。

研究材料與方法

一、實驗藥材

本實驗所用之藥材經生藥學鑑定，其基原爲：

人 參　爲五加科植物人參Panax ginseng C.A. MEYE R 的乾燥根。
遠 志　爲遠志科草本植物遠志Polygala tenuifolia WILLDENOW的乾燥根。
茯 苓　爲多孔菌科真菌茯苓Poria cocos (Schw) Wolf 寄生在松根的菌核。
石菖蒲　爲天南星科草本植物石菖蒲Acorus gramineus Soland 的根基。
硃 砂　爲天然硫化汞礦石辰砂 Cinnabar。

二、實驗藥材之製備

本實驗所用之藥材係按宋代和劑局方所載之定志丸。以方劑組成分別爲:

(1)A　(君藥) 人參組。
(2)B組(臣佐藥) 石菖蒲:遠志:茯苓=2:2:3 。
(3)C組(千金方定志丸) 石菖蒲:遠志:茯苓:人參=2:2:3:3 。
(4)D組(硃砂定志丸) 石菖蒲:遠志:茯苓:人參:硃砂= 2:2:3:3:1 。

將各組之組成藥材按上述之組成比例稱量混合，先以50%乙醇浸潤之，後在50℃下迴流抽取四～五次，每次約四小時，合併抽取液，於50℃下進行減壓濃縮並於烘箱中乾燥之。

T B 實驗方法

(1)對大鼠自發運動量之影響

運動量之測定是使用「動物運動量測定裝置」(ANIMEX Auto activity Meter Model MK-110，Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan)，敏感度

設定爲Sentivity 1=450、Sentivity 2=350，記錄大鼠經口服給予不同劑量之A組、B組、C組及D組的粗抽取物後之各種活動行爲的變化(包括走動、站立、整飾及嗤鼻等)。使用體重180-250g之雄性大鼠，每組6隻。二週長期給藥之各組，則分別於最後一次口服給藥55分鐘後放入裝置內適應5分鐘，再開始記錄，觀察並連續記錄2小時。(每隔20分鐘記錄一次),實驗時間從上午八時至下午六時[13]。對照組均給予vehicle。

(2)對改變腦內dopaminergic system之物質所引起自發運動量之影響

本實驗採取定志丸C組 (0.05, 0.5g/kg) 進行之。二週長期給藥後，於最後一次口服給藥1小時前，再與下述物質分別併用，依前法(方法一)，于測定前5分鐘將大鼠移入裝置適應 5分鐘後開始記錄，觀察並連續記錄2小時。對照組給予vehicle。

本實驗所用於改變腦內 dopaminergic system物質之劑量及時間分別爲：sulpiride HCl(20 mg/kg ，i.p.) 於訓練前 30 分鐘給藥[14]。

(3)對小鼠鎮痛作用之影響

將小鼠放置於實驗箱之定溫板上 (55± 0.5℃)，外罩以透明壓克力圓筒。實驗前，首先測出給藥前之反應時間 (reaction time)，經五分鐘後，再測之，以二次反應時間差在五秒內者篩選做此項實驗。經口服給予雄性小鼠不同劑量 (0.05、0.5g/kg ，p.o.)之各實驗組粗抽取物後，每間隔 30分鐘，將小鼠置於上述熱板上，測其開始有痛的反應所需之時間，共測三次 (90分鐘)。判讀標準爲舔後腳，縮後肢或跳躍等。對照組給予vehicle。

(4)對大鼠避暗學習反應之影響

本實驗是使用「條件反應測定裝置」(Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan)，此裝置分成兩部份：實驗箱(Shuttle Box)中間以閘門分隔爲相同大小二室(48×20×30cm)及其控制器 (MCU -101 Controller，Muromachi Kikai Co. Ltd. Japan)；將相同大小二室區分爲明暗二室，中以門閘控制明室上方置一20W之電燈泡。實驗時，先將大鼠置入明室，同時開啓閘門，以大鼠在90秒內進入暗室者，供做本實驗。

訓練期：將篩選過之大鼠，置入明室，同時開啓閘門，待大鼠進入暗

室，關閉閘門，同時於底板通以電流(0.85mA，2sec)，待電刺激後5秒，自暗室取出大鼠，歸回飼養籠。

測定期：於訓練後24小時，再將大鼠置入明室，同時並開啓閘門，記錄大鼠在明室之滯留時間(step-through latency，STL)。當於明室之滯留時間大於5分鐘(300秒)時，則稱大鼠之學習記憶能力正常(15)。

(5)對誘發避暗學習反應障礙物質之影響

實驗分一次給藥組及二週長期給藥組。一次給藥之各組分別於訓練前一小時口服給予不同劑量(0.05、0.5 g/kg)之定志丸各組粗抽取物，再與下述誘發學習障礙物質併用，依前法(方法四)，將大鼠放入明室，進行訓練後；待 24 小時後，將大鼠再次置入明室，進行測定，記錄大鼠於明室之滯留時間。二週長期給藥之各組，則分別於最後一次口服給藥後一小時進行訓練，且與下述之誘發學習障礙物質併用，將大鼠放入明室，進行訓練後,待 24 小時後，將大鼠再次置入明室，進行測定，記錄大鼠於明室之滯留時間。病理對照組給予下述之誘發學習記憶障礙物質，而空白對照組則給予 vehicle 。

本實驗所使用於誘發大鼠學習記憶障礙物質之劑量及時間分別爲：Scopolamine HBr (1 mg/kg ，i.p.) 於訓練前 30 分鐘給藥(16)；sulpiride HCl(20 mg/kg ，i.p.) 於訓練前 30 分鐘給藥(17)。

(6)統計學分析

本實驗所得之數據，均以one-way ANOVA法，統計並分析其間差異之顯著性，凡 p值小於0.05以下時，則認爲有統計意義。

四、實驗動物

本研究所使用之動物有兩種：

1.ICR 系雄性小鼠，體重 20～25 公克。

2.Sprague-Dawley 系雄性大鼠，體重 200～250 公克

五、實驗試劑

scopolamine、sulpiride溶于蒸餾水。以上均購自Sigma。

研究結果

一、對大鼠自發運動量之影響

如Table 1.(A)所示,一次口服投予 A組于0.05g/kg，前 20、40、60分鐘內對大鼠自發運動量皆有明顯的興奮爲現象；A組各劑量下于 60分鐘後對大鼠之自發運動量均有顯著之抑制作用，且以0.5g/kg抑制作用最顯著。

B組、C組及D組，于給藥20分鐘及60分鐘對大鼠之自發運動量皆有抑制作用,其中0.05g/kg劑量下，以 B組及D組之抑制作用較爲顯著，0.5g/kg下以C組之抑制作較爲顯著。

如Table 1.(B)所示,兩週長期口服投予 A組于0.05g/kg，前 20分鐘內對大鼠自發運動量有明顯的興奮爲現象；C組(0.5g/kg)于給藥20分鐘、40分鐘及60分鐘對大鼠之自發運動量皆有興奮現象。

Table 1.Effect of extracts of TCW on locomotor activity in rats

(A)

Drugs	Time (min) /Dose (g/kg)	20	40	60
Control		158±15	48±8	51±70
Group A	0.05	203±25	105±9**	119±9**
Group B	0.05	116±9**	51±7	64±9
Group C	0.05	112±8**	61±9	36±6
Group D	0.05	107±4**	55±6	63±3
Group A	0.5	117±13*	43±5	57±4
Group B	0.5	102±7*	57±4	44±5
Group C	0.5	80±6**	58±6	53±6
Group D	0.5	102±18*	55±7	29±7

(B)

Drugs	Time (min) /Dose (g/kg)	20	40	60
Control		263±19	99±17	74±8
Group A	0.05	362±30*	119±61	84±9
Group B	0.05	286±29	123±8	100±4
Group C	0.05	300±78	103±10	57±3
Group D	0.05	309±12	89±10	67±8
Group A	0.5	239±18	132±11	64±6
Group B	0.5	275±11	95±9	67±5
Group C	0.5	438±9**	167±8**	159±9**
Group D	0.5	313±7	64±5	124±8**

(A) The activity was measured 1 hr after single administration.
(B) The activity was measured 1 hr after the last dosage of repetitive-treatment of 0.05g/kg or 0.5g/kg TCW
Control= normal saline
Mean±S.E.
n=6, *p<0.05, **p<0.01, as compared with control group (ANOVA for repeated measures by Duncan's multiple range test)

(1)A組(君藥):人參

(2)B組(臣佐藥):石菖蒲、遠志、茯苓

(3)C組(千金方定志丸:TING-CHIN-WAN，TCW):石菖蒲、遠志、茯苓、人參

(4)D組(和劑局方):石菖蒲、遠志、茯苓、人參及硃砂

二、對改變腦內 Dopaminergic system 之物質所引起自發運動量之影響

如Table 2.所示,sulpiride單獨給藥，可使運動量顯著降低。當與二週長期給藥之0.5g/kg 的 C組併用，對上述運動量抑制現象則漸轉爲興奮作用。

Table 2.Effects of Group C on the changes in locomotor activity produced by sulpiride in rats after 2-week connsecutive administration.

Time (min) /Dose (g/kg)	20	40	60
Control	263±19	99±17	74±8
Sulpiride	152±14	67±16	50±9
Group C (0.05 g/kg)T Sulpiride	173±20	99±15	72±9
Group C (0.5 g/kg) T Sulpiride HCl (20 mg/kg)	294±24**	193±17**	119±16**

Mean±S.E. n=6,**p<0.01, as compared with sulpiride (ANOVA for repeated measures by Duncan's multiple range test)
C Group:石菖蒲、遠志、茯苓、人參

三、對小鼠鎮痛作用之影響

定志丸(0.05g/kg，0.5g/kg)于一次給藥後,T 無鎮痛之作用(如Fig1(A)P Fig1(B)所示)。

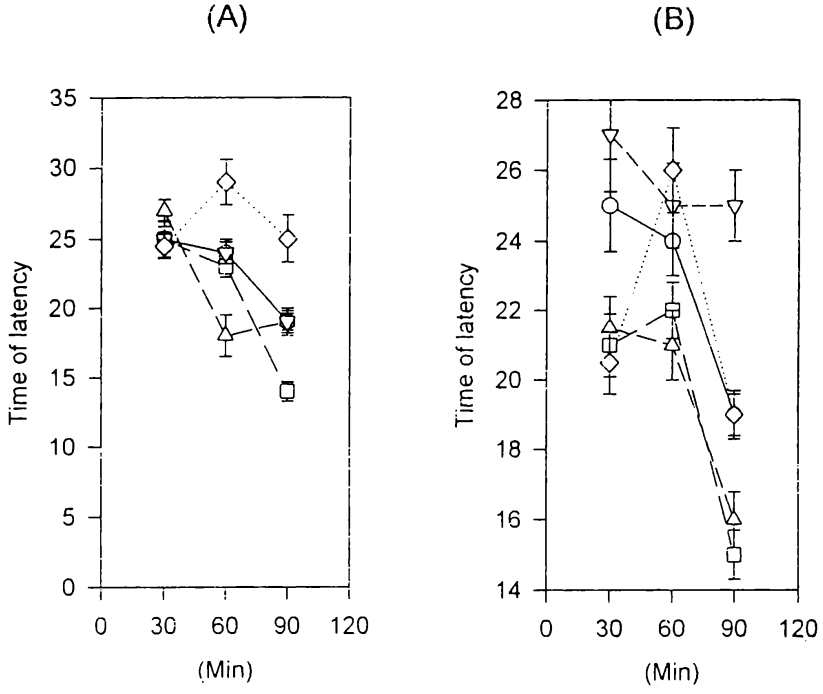

Fig1.Analgesic effect of TCW on the hot plate test.

(A).The extracts of TCW(o.o5g/kg) were administered 60 min respectively before test.

(B).The extracts of TCW(o.5 g/kg)were administered 60 min respectively before test.

Each point represents the mean ±SE (n=6).

-○- : Control ; -□- : Group A ; -△- : Group B ; -▽- : Group C ; -◇- : Group D.

(1)A組(君藥):人參

(2)B組(臣佐藥):石菖蒲、遠志、茯苓

(3)C組(千金方定志丸):石菖蒲、遠志、茯苓、人參

(4)D組(硃砂定志丸):石菖蒲、遠志、茯苓、人參及硃砂

四、對誘發避暗學習反應障礙物質之影響

(1)如Table 3(A)所示,scopolamine給藥後,可使大鼠滯留於明室之時間(STL)明顯縮短。而於一次給藥後定志丸(0.05g/kg，0.5g/kg)各組,對scopolamine誘發之明室滯留時間縮短現象均無明顯之改善作用。而於二週長期給藥後，定志丸(0.05g/kg，0.5g/kg)各組對scopolamine誘發之明室滯留時間縮短現象有明顯之延長作用(如Table 3(B)所示)。

(2)如Table 4(A)所示,給藥後,可使大鼠滯留於明室之時間(STL)明顯縮短。而於一次給藥後,定志丸(0.05g/kg，0.5g/kg)各組對sulpiride誘發之明室滯留時間縮短現象均無明顯之改善作用。而於二週長期給藥,定志丸(0.05g/kg，0.5g/kg)各組對sulpiride誘發之明室滯留時間縮短現象有明顯之延長作用如(Table 4(B)所示)。

Table 3.Effect of TCW on scopolamine-induce imparment of inhibitory step-through Latency in rats.

(A)single

Drugs	Dose(g/kg, p.o.)	NO.of mice	step-through Latency (sec)
Control		6	>300
Scop		6	12.2±0.6
Group A	0.05	6	11.2±1.9
+ Scop	0.5	6	10.9±1.4
GroupB	0.05	6	12.4±0.9
+ Scop	0.5	6	13.5±1.5
GroupC	0.05	6	13.1±1.8
+ Scop	0.5	6	12.4±2.1
GroupD	0.05	6	14.3±1.4
+ Scop	0.5	6	14.6±3.7

(B)2 weeks

Drugs	Dose(g/kg, p.o.)	NO.of mice	step-through Latency (sec)
Control		6	>300
Scop		6	12.4±1.1
Group A	0.05	6	14.3±2.6
+ Scop	0.5	6	16.1±3.4*
GroupB	0.05	6	14.2±0.9
+ Scop	0.5	6	14.1±1.1
GroupC	0.05	6	12.1±0.4
+ Scop	0.5	6	18.6±1.8*
GroupD	0.05	6	14.3±0.7
+ Scop	0.5	6	14.1±3.7

(A)The rats was trained 60 mins after single administration.

(B)The rats was trained 60 mins after the last dose of 2-week connsecutive administration.

SCOP= 1.0mg/kg scopolamine HBr 30 min prior to inhibitory avoidance training.

Control= normal saline

Mean±S.E.

n=6, *$p<0.05$, as compared with scopolamine (ANOVA for repeated measures by Duncan's multiple range test)

(1)A組(君藥):人參

(2)B組(臣佐藥):石菖蒲、遠志、茯苓

(3)C組(千金方定志丸):石菖蒲、遠志、茯苓、人參

(4)D組(硃砂定志丸):石菖蒲、遠志、茯苓、人參及硃砂

Table 4.Effect of TCW on sulpiride-induced imparment of inhibitory step-through Latency in rats.

(A)single

Drugs	Dose(g/kg) p.o.	NO.of mice	step-through Latency (sec)
Control		6	>300
Sul		6	13.1±0.8
Group A	0.05	6	14.3±1.2
+ Sul	0.5	6	14.0±1.3
GroupB	0.05	6	13.6±0.9
+ Sul	0.5	6	13.4±1.4
GroupC	0.05	6	15.0±1.3
+ Sul	0.5	6	15.4±2.0
GroupD	0.05	6	12.3±1.6
+ Sul	0.5	6	12.8±2.7

(B)2-weeks

Drugs	Dose(g/kg) p.o.	NO.of mice	step-through Latency (sec)
Control		6	>300
Scop		6	11.7±1.4
Group A	0.05	6	14.3±2.2
+ Sul	0.5	6	13.1±3.4
GroupB	0.05	6	14.5±0.8
+ Sul	0.5	6	14.7±1.1
GroupC	0.05	6	13.0±1.4
+ Sul	0.5	6	19.2±1.5**
GroupD	0.05	6	13.3±0.7
+ Sul	0.5	6	14.0±2.7

(A)The rats was trained 60 mins after single administration.

(B)The rats was trained 60 mins after the last dose of 2-week connsecutive administration.

Sul= 20mg/kg sulpiride HCl 30 min prior to inhibitory avoidance training.

Control= normal saline

Mean±S.E. n=6,**p<0.01, as compared with sulpiride (ANOVA for repeated measures by Duncan's multiple range test)

(1)A組(君藥):人參

(2)B組(臣佐藥):石菖蒲、遠志、茯苓

(3)C組(千金方定志丸):石菖蒲、遠志、茯苓、人參

(4)D組(硃砂定志丸):石菖蒲、遠志、茯苓、人參及硃砂

討　論

定志丸組成及主治之方劑考察，自原典千金方之記載迄今，大致可分成兩方：一爲千金方所載之定志丸：由人參、茯苓、遠志、石菖蒲等四味藥組成，主治心氣不定,五臟不足,甚者憂愁悲傷不樂,忽忽喜忘。另一爲和劑局方所載之定志丸，其組成除上述四味藥外,多加一味硃砂爲衣,主治一切神志不清,驚悸健忘,言語失倫,喜笑發狂等症狀。今日之現代藥理學對本方劑中的個別藥材已有不少研究,如人參有興奮或抑制之雙相性調節及增強學習記憶之效果；茯苓有鎮靜作用；遠志有催眠及抗驚厥作用；石菖蒲有興奮或抑制之雙相性調節；硃砂有鎮靜作用。儘管如此,定志丸之鎮靜、抗痙攣、及改善學習記憶等現代藥理學研究尚且闕如,因此本研究乃採傳統的方劑基本組成原則,分別以君藥、臣佐藥、君臣佐藥(千金方)、君臣佐使藥(和劑局方)四種配伍方式,以現代行爲藥理學方法，來探討定志丸方劑組成與療效間之關係及其藥理作用機轉。又和劑局方組中之硃砂,歷代本草記載不宜久服、多服,且現代藥理學研究亦顯示長期給藥則具有毒性。故本研究乃進一步檢討硃砂於定志丸方中之必需性。

本實驗乃採 50%乙醇抽取，其中A 組藥材(人參)之抽取率爲18.3% ，B 組藥材(遠志、茯苓、石菖蒲)之抽取率爲19.6% ，C 組藥材(人參、遠志、茯苓、石菖蒲)之抽取率爲19.3% ,至於D 組藥材則是取C 組藥材於口服前加入一定比例之硃砂予以研磨均勻。中樞神經傳遞物質(neurotransmitter), 如 dopamine 及 acetylcoline等在自發運動量上,扮演著相當程度的影響地位。本實驗乃採取作用最爲顯著的C組(定志丸千金方)與改變腦內單胺系統的物質併用,藉由自發運動量的變化(包括 sympathetic symptom 、 aggressive behaviors 及 stereotyped movement)[18],以探討定志丸改善學習記憶障礙之作用機轉。

目前改善記憶及治療老年癡呆症的藥物,常用的有抗血小板製劑 pentoxifylline 及腦代謝改善劑 dihydroergotoxine 等,但其療效不明顯且長期使用會有啞心、嘔吐等副作用。傳統中醫的治療原則,大抵上以滋養心腎、益氣強陰、舒通血脈來改善健忘或老年痴呆症。老年痴呆症(Senile dementia)或阿耳滋海默氏症 (Alzheimer's disease)其臨床上之主要症狀爲記憶力減退,特別是近期記憶,其次如判斷能力、運動機能、視力及環境適應能力均有明顯的降低。如何尋找新的改善記憶藥物,以探討其作用機轉及尋找改善記憶之有效成分, 爲現今當務之急。Edward(1989)曾提出報告指出,給予scopolamine(muscarinic receptor block)會造成 anterograde memory 損傷,且其主要爲影響記憶獲得,並造成cholingergic

neuron 之loss[19]。近年來研究指出,DA與報償性之學習記憶有關,當給予sulpiride(D_2 receptor antagonist,20mg/kg)則會阻斷突觸前之接受器而阻礙記憶之獲得與再現[20]。上述二種藥品可作爲 Alzheimer's disease 之動物模式,作爲改善學習記憶之併用藥物。由於中樞神經傳遞物質如dopamine 、acetylcholine 、serotonin等與記憶損害性疾病Alzheimer's disease(AD) 、Senile dementia(SD)等均有密切之關係，此病患在腦中樞產生纖維病變區域爲含dopaminergic system 之substantia nigra 區及cholinergic system 之 basal forbrain 區[21]。故併用與中樞神經傳遞物相關之誘發記憶障礙物質 scopolamine 與 sulpiride 藉以闡述定志丸對防治記憶障礙之作用及其可能之機轉。

Scopolamine爲cholinergic muscarinic receptor之抑制劑，當投與scopolamine後，可使腦內cortex 、hippocampus 、striatum等區域之acetylcholine的濃度減少，降低cholinergic system之活性，造成學習記憶障礙[22]。中樞 cholinergic system 之分布區域很廣,但對學習記憶的主要影響區域係 basal forebrain cholinergic system,其中以 NBM 區及其支配之 frontal cortex 、temporal cortex 、pariental cortex 、basolateral amygdala 區,有明顯之細胞體減損現，象且Ach之濃度與acetylcholine - esterase 、 muscarinic receptors 、choline-acetyl transferase(CHAT)之密度有顯著降低現象[23]。當一次給予千金方定志丸粗抽取物，對 scopolamine 誘發之學習記憶障礙現象，皆無明顯之改善效果；而於二週長期給藥後，對 scopolamine誘發之學習記憶障礙現象，其改善情形較爲顯著。另根據Deutsh J.A.(1971)指出於學習後突觸後之細胞膜對acetylcholine之敏感性增加,因而導致記憶形成；但當敏感性降低或受阻礙時,則造成健忘之現象[24]。因此千金方定志丸改善學習記憶障礙之作用，其作用機轉可能與直接作用於中樞 cholinergic system，而造成 cholinergic system的活性增強所致；另根據Memo 氏等之研究報告指出，scopolamine誘發學習記憶障礙作用，可能與抑制中樞hippocampus 、frontal cortex區之 dopamine回轉率有關(turnover)[25]。因此,改善學習記憶障礙之作用亦可能因增強中樞dopaminergic system之活性的關係。

Zis(1974)等提出6-OHDA造成substantia nigra 損害導致之學習記憶障礙,可被l-dopa所拮抗[26]；近年來研究指出,DA與報償性之學習記憶有關,給予amphetamine(DA release)可促進學習記憶的鞏固；當給予sulpiride則會阻斷突觸前之接受器而阻礙記憶之獲得與再現。特別是 nigra-neostriatal dopaminergic system 對學習記憶形成之過程有明顯影響[27]。又White(1993)指出,給予Apomorphine(direct DA receptor agonist)或quinpirole(D_2 receptor agonist)可增強學

習記憶之能力,並推論 DA 增強學習記憶之機轉可能與興奮其autoreceptor有關[28]。Sulpiride爲 dopamine D_2 接受器之抑制劑, 因阻斷突觸前之接受器而阻礙記憶之獲得與再現。當一次給予0.5g/kg劑量下之定志丸C組(千金方組)後，對 sulpiride 誘發之學習記憶障礙現像，皆無明顯之改善效果；而於二週長期給藥後，對 sulpiride 誘發之學習記憶障礙現象，其改善情形較爲顯著。因此定志丸千金方組于0.5g/kg劑量下改善學習記憶障礙之作用，其機轉可能與增強中樞dopaminergic system之活性有關。此外，由熱板實驗獲知，定志丸各組均不具鎮痛效果，故可進一步確認定志丸千金方延長scopolamine 或 sulpiride 所誘發被動學習反應之潛伏期，與增強中樞dopaminergic system 與 cholinergic system 之活性有關，並非鎮痛之效果所致。

綜合以上結果，顯示，於唐・孫思邈之備急千金方,不論在鎮靜及防治記憶障礙之作用上，均較和劑局方記載之定志丸爲佳。至於茯苓、遠志、石菖蒲在方中有協同人參(君藥)之作用,單獨併用則作用較不明顯,甚至不產生效果。再者,和劑局方中之硃砂並無增強鎮靜與改善學習記憶之障礙,且因獨用多用,反而會有毒性產生,故並無實質的方劑組成意義。在改善學習記憶作用上,以千金方定志丸最爲顯著。其作用之機轉，於二週長期口服給藥之防治學習記憶障礙的作用上，可能與中樞cholinergic system、dopaminergic system 之活性調節有關。

謝辭

本研究報告承衛生署專案(編號:DOH82-CM-048)之補助，僅此感謝。

結論與建議

1.定志丸C組(千金方)每天給藥一次，連續給藥二週後，可明顯的增加大鼠的自發運動量作用；並能顯著地拮抗sulpiride 所誘發之運動量抑制作用。顯示定志丸千金方組給藥二週後產生之運動量興奮作用，可能與增強中樞dopaminergic system 之活性有關。

2.在鎮痛試驗中,定志丸之各組藥材於熱板法之實驗下，均無鎮痛作用。

3.在避暗學習反應之實驗中,定志丸千金方組于一次給藥對scopolamine、sulpirid 所誘發學習記憶障礙之改善情形並不顯著；于二週長期給藥則有明顯改善學習記憶障礙之作用。其作用機轉可能與增強中樞cholinergic system及dopaminergic system 之活性有關。

綜合以上結果，顯示，於唐・孫思邈之備急千金方,在防治記憶障礙之作用上，均較和劑局方記載之定志丸爲佳。至於茯苓、遠志、石菖蒲在方中有協同人參(君藥)之作用,單獨併用則作用較不明顯,甚至不產生效果。再者,和劑局方中之硃砂並無增強鎮靜與改善學習記憶之障礙,且因獨用多用,反而會有毒性產生,故並無實質的方劑組成意義。在改善學習記憶作用上,以千金方定志丸最爲顯著。其作用之機轉，於二週長期口服給藥之防治學習記憶障礙的作用上，可能與中樞 cholinergic system、dopaminergic system 之活性調節有關。

參考文獻

(1) 洪祖培，林克明:睡眠及其障礙,水牛出版社 1988;142-4。

(2).Rall T.W.：Hypnotic and Sedatives：ethanol. In：The Pharmrcological Basis of herapeutics. 8th ed.(Gilman A.G.，Rall T.W.，Nies A.S. and Taylor P.) Macmillan Publishing Co.，Inc. New York，1990：345～382.

(3).Ghoneim M.M.，Hinrichs J.V. and Mewaldt S.P.:Dose-response analysis of the behavioral effects of diazepam.I.Learning and memory Psychopharmacology 1984 ;82:291～295.

(4).Kaplan HI,Sadock BJ:Synopsis of Psychiatry ;Behavioral Sciences,Clinical Psychiatry 6th 1991;245-250.

(5).陳長安:常用藥物治療手冊,眾光出版社 1987;248。

(6)游士勳:實用中醫方劑學,樂群文化事業公司 1992; 417-418。

(7)江克明,包明惠:簡明方劑辭典,上海科學技術出版社1980 ;676。

(8)王本祥: 人參藥理學研究的新進展 , 藥學學報 1980 ;15(5):312-320 。

(9)中藥大辭典(三) ,昭人出版社: 1981;3182-3188 。

(10)劉接寶:彩色科學中藥大典 ,立得出版社 44-5; 1982 。

(11)中藥志(第一冊) ,中國醫學科學院藥物研究所 1974;525-531 。

(12)龔正華:臨床實用中藥學 ,知音出版社 1991;528-530 。

(13)Hsieh M.T. ： The involvement of monoaminergic and GABAergic system in locomotor inhibitor produced by clobazam and diazepam in rats Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.1982; 7(5)：227～234.

(14)Everett G.M. ： Effect of 5-hydroxytryptophan on brain levels of dopamine, norepinepherine and serotonin in mice. Advance in Biochem. Psychopharmacol. 1974; 10：261～262.

(15)Hsieh M.T. ： The involvement of monoaminergic and GABAergic system in locomotor inhibitor produced by clobazam and diazepam in rats Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.1982 ;7(5)：227～234.

(16)Rush DK.streit k.:Memory modulation with peripherally acting cholinergic drugs 1992;106(3):375-82.

(17)Ichihara K. Nabeshima t. Kameyama T.:Effects of haloperidol, sulpiride and SCH 23390 on passive avoidance learning in mice. 1988;151(3):435-42.

(18)許博厚:酸棗仁湯對於中樞神經之藥理作用研究。中國醫藥學院中國藥學研究所碩士論文 21,1984 。

(19)Edward D.L.,R.M.,David S.and Larry L.B.:Effects of combined muscarinic and nicotinic blockade on choice accuracy in the radial arm maze.Behavioral and Neural Bilogy1989;51:270-277.

(20)Kenji I.,Toshitaka N. and SCH23390 on passive avoidance leraning in mice.Eur.J.Pharmacol.1988;151:435-442.

(21)Kesner R.P.:Reevaluation of the contribution of basal forbraun cholinergic system to memory Neurobiol.Aging 1988; 9:609-616.

(22)Elrod K.and Buccafusco J.J.:An evulation of the mechanism of scopolamine-induced impairment in two passive avoidance protocols Pharmacol. Behav. 1988 ; 29:15-21.

(23)Smith G.:Animal models of Alzheimer's disease Experimental cholinergic denervation Brain Res. Rev. 1988; 13:103-118.

(24)Deutsh J.A.: The cholinergic synapse and the site of memory Science 1971;174:178-179.

(25)Meno M.,Missale c.,Trivelli L. and Spano P.F.:Acute scopolamine treatment decrease dopamine metabolism in rat hippocampus and frontal cortex Eur.J.Pharmacol.1988;149:367-370.

(26)Zis A.P.,Fibiger H.C. and Phillips A.G.:Reversal by L-dopa of impaired leraning due to destruction of the dopaminergic nigro-neostriatal proijection Science 1974;185:960-962 .

(27)McDougall SA. and Nonneman AJ.:The relationship between stereotypy and memory improvement produced by amphetamine. Psychopharmacology 1984 ; 82 : 203-209.

(28)White N. M., Mark G.P.and Jeremy S:Memory enhancement by post-training peripheral administration of low doses of dopamine agonists Possibile autoreceptor effect.Behavioral and Neural Biology 1993,59:230-241.